

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : **2002-265359**

(43)Date of publication of application : **18.09.2002**

(51)Int.Cl.

A61K 31/198

A23L 1/30

A61K 31/353

A61P 25/28

A61P 43/00

(21)Application number : **2001-063970**

(71)Applicant : **ITO EN LTD**

(22)Date of filing : **07.03.2001**

(72)Inventor : **TSUNODA TAKAMI
SUGIMOTO AKIO
NOZAWA AYUMI
UNNO TOMONORI**

(54) KAINIC ACID TYPE GLUTAMATE RECEPTOR-SHIELDING AGENT, AMPA TYPE GLUTAMATE RECEPTOR SHIELDING AGENT, BRAIN- PROTECTING AGENT AND FOOD OR DRINK HAVING BRAIN- PROTECTING FUNCTION

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To advance researches related to the ingredients of green tea to provide medicines, quasi medicines, foods and drinks which are useful for preventing and treating cerebral diseases and cerebral function disorders.

SOLUTION: A kainic acid type glutamate receptor-shielding agent and an AMPA type glutamate receptor shielding agent each containing theanine as an active ingredient are provided. Since the kainic acid type glutamate receptor and the AMPA type glutamate receptor participate in slowly progressing neurocyte apoptosis among neurocyte apoptosis syndromes, the kainic acid type glutamate receptor-shielding agent and the AMPA type glutamate receptor shielding agent exhibit effects especially for preventing and treating neurodegenerative diseases such as amyotrophic lateral sclerosis. The brain-protecting agent and the brain-protecting function-having food or drink which each contain a mixture of the theanine with catechin as an active ingredient are also provided. When both the theanine and the catechin are administered, remarkably excellent effects can be enjoyed on the prevention and treatment of diseases and cerebral function disorders accompanied by neurocyte apoptosis in comparison with a case that the theanine and the catechin are singly administered, respectively.

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号
特開2002-265359
(P2002-265359A)

(43) 公開日 平成14年9月18日 (2002.9.18)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テーマコード [*] (参考)
A 6 1 K 31/198		A 6 1 K 31/198	4 B 0 1 8
A 2 3 L 1/30		A 2 3 L 1/30	Z 4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/353		A 6 1 K 31/353	4 C 2 0 6
A 6 1 P 25/28		A 6 1 P 25/28	
43/00	1 0 5	43/00	1 0 5
審査請求 未請求 請求項の数 4 O L (全 6 頁)			

(21) 出願番号 特願2001-63970(P2001-63970)

(22) 出願日 平成13年3月7日 (2001.3.7)

(71) 出願人 591014972

株式会社 伊藤園

東京都渋谷区本町3-47-10

(72) 発明者 角田 隆巳

静岡県榛原郡相良町女神21番地 株式会社
伊藤園内

(72) 発明者 杉本 明夫

静岡県榛原郡相良町女神21番地 株式会社
伊藤園内

(74) 代理人 100072084

弁理士 竹内 三郎 (外2名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 カイニン酸型グルタミン酸受容体遮蔽剤、AMPA型グルタミン酸受容体遮蔽剤、脳保護剤及び
脳保護機能を備えた飲食物

(57) 【要約】

【課題】 緑茶成分について研究を進め、脳疾病・脳機能障害の予防及び治療に役立つ医薬品、医薬部外品、飲食物を提供する。

【解決手段】 テアニンを有効成分として含有するカイニン酸型グルタミン酸受容体遮蔽剤及びAMPA型グルタミン酸受容体遮蔽剤を提供する。カイニン酸型及びAMPA型グルタミン酸受容体は、神経細胞死の中でも緩除に進行する神経細胞死に関与しているため、筋萎縮性側索硬化症などの神経変性疾患の予防及び治療に特に効果を発揮する。また、テアニン及びカテキンからなる混合物を有効成分として含有する脳保護剤及び脳保護機能を備えた飲食物を提供する。テアニン及びカテキンの両方を投与することにより、それぞれを単独で投与した場合に比べ、神経細胞死に伴う疾病や脳機能障害の予防及び治療において顕著に優れた効果を享受できる。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 テアニンを有効成分として含有するカイニン酸型グルタミン酸受容体遮蔽剤。

【請求項2】 テアニンを有効成分として含有するAMPA型グルタミン酸受容体遮蔽剤。

【請求項3】 テアニン及びカテキンからなる混合物を有効成分として含有する脳保護剤。

【請求項4】 テアニン及びカテキンからなる混合物を有効成分として含有する脳保護機能を備えた飲食物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、内頸動脈、中大脳動脈、前大脳動脈、椎骨脳底動脈などが血栓、塞栓、血流等の影響で一過性脳虚血を起こし、これに伴って生じる虚血性神経細胞死を原因とする疾病や機能障害、血管性痴呆症（老人性痴呆症）の予防及び治療に効果を発揮し得るカイニン酸型グルタミン酸受容体遮蔽剤、AMPA型グルタミン酸受容体遮蔽剤、脳保護剤及び脳保護機能を備えた飲食物に関する。

【0002】

【発明の属する技術分野と発明が解決しようとする課題】高齢化社会を迎え、痴呆症の増加が社会問題化しつつある。痴呆症は大別して血管性痴呆症とアルツハイマー型痴呆症とに分けられるが、日本人には前者の血管性痴呆症が圧倒的に多いことが知られている。この血管性痴呆症は、脳内の動脈で生じた血栓、塞栓、血流障害（例えば脳梗塞）などの影響による一過性脳虚血が主な原因であると考えられている。すなわち、一過性脳虚血によって脳内に多量の興奮性神経伝達物質（グルタミン酸）が放出されると、神経細胞が過剰に興奮して遅発性の神経細胞死が起こり、これが血管性痴呆症（老人性痴呆症）の直接的な原因になると考えられているのである。

【0003】また、脳梗塞は重篤になると死に至る。厚生省の統計資料(1997年)によれば、脳卒中による死亡率は、癌、心疾患に次いで第3位で、全死亡率のうち15.7%を占めている。そのうち、脳梗塞が63%、脳内出血が23%、くも膜下出血が10%と、脳梗塞が圧倒的に多いことがわかる。

【0004】以上のように、一過性脳虚血を原因とする脳梗塞などの疾病・機能障害の予防及び治療は、特に我が国では急務の課題となっており、従来から様々な研究がなされてきた。その中で、天然物由来の有効成分として緑茶成分、中でもテアニンやカテキンは特に注目されてきた成分である。

【0005】テアニンについて見れば、例えば特開平8-73350号は、テアニンが記憶や学習といった脳機能に深く関与しているグルタミン酸受容体（NMDA型受容体）に作用し、神経細胞の長期増強現象を含むシナプスの可塑性を増加させて神経細胞乃至回路網の可塑的

変化をもたらす、脳機能障害及びこれに関連する様々な疾病の治療・改善・予防に効果がある旨を開示している。また、特開平9-286727号は、テアニンにグルタミン酸の毒性を抑制する作用とグルタミン酸受容体を遮蔽する作用とがあることを見出し、この知見に基づいてテアニンを有効成分としてなるグルタミン酸拮抗剤及びグルタミン酸受容体遮蔽作用を特徴とする神経細胞死予防剤を開示している。特開2000-229854号は、既に虚血状態となった脳室内にテアニンを直接投与すれば、脳虚血に伴う脳神経細胞死、これに伴う脳梗塞や脳出血などの脳卒中などの疾病、更には血管性痴呆症（老人性痴呆症）などの脳虚血症状の治療に効果がある旨を開示している。

【0006】カテキンについては、特開平10-72460号において、血流障害にともなう活性酸素の発生を抑えて細胞死を防ぎ、脳梗塞、心筋梗塞を軽度あるいは生じなくしたり、虚血性疾患・血流障害後の細胞・組織代謝を活発にして虚血性疾患・血流障害を改善し、遅発性神経細胞死を抑制する効果が開示され、特開平11-18722号においては、エピガロカテキンガレートに食物に配合させることにより記憶力および学習能力を増強させ脳機能を活性化させ得ることが開示されている。

【0007】本発明は、緑茶成分の脳に対する作用について鋭意研究を進める中で新たな知見を得、かかる知見に基づいて本発明のカイニン酸型グルタミン酸受容体遮蔽剤、AMPA型グルタミン酸受容体遮蔽剤、脳保護剤及び脳保護機能を備えた飲食物を想到するに至ったものである。

【0008】

【課題を解決するための手段】本発明の第一は、テアニンを有効成分として含有するカイニン酸型グルタミン酸受容体遮蔽剤であり、本発明の第二は、テアニンを有効成分として含有するAMPA（キスカル酸）型グルタミン酸受容体遮蔽剤である。

【0009】グルタミン酸は中枢神経系において興奮性神経伝達物質として機能する。この際、グルタミン酸は複数の受容体を介して細胞膜を貫通する複数のチャンネルを開き、これらのチャンネルにナトリウムイオンやカリウムイオン等を通過させることにより細胞膜を興奮させるのであるが、このようなイオンチャンネル型グルタミン酸受容体としてNMDA型、カイニン酸型及びAMPA（キスカル酸）型がある。従来、テアニンはグルタミン酸受容体の中でもNMDA型受容体に特異的に作用すると考えられてきた。これに対し、本発明者は、テアニンはむしろカイニン酸型グルタミン酸受容体及びAMPA型グルタミン酸受容体に作用してこれらを遮蔽することを新たに見出し、かかる知見に基づいて本発明を想到するに至ったものである。

【0010】カイニン酸型グルタミン酸受容体及びAM

PA型グルタミン酸受容体は、神経細胞死の中でも緩徐に進行する神経細胞死に関与しており、このような緩徐進行タイプの神経細胞死は筋萎縮性側索硬化症などの神経変性疾患の原因となっている。このため、カイニン酸型グルタミン酸受容体及びAMPA型グルタミン酸受容体を遮蔽することにより神経変性疾患の予防及び治療に特に効果を発揮すると考えられる。また、カイニン酸型グルタミン酸受容体及びAMPA型グルタミン酸受容体を遮蔽することにより、多量のグルタミン酸が放出された際の過剰興奮を抑えて神経細胞死を効果的に抑制できるから、脳虚血に伴う脳梗塞や脳出血などの疾病や血管性痴呆症（老人性痴呆症）などの脳機能障害の治療及び予防に効果を発揮する。なお、テアニンは現在食品添加物として認可され、日常的に摂取されている物質であるから副作用が少ないことは明らかであり、この意味でも長期継続摂取用の医薬品、医薬部外品、医薬効果を備えた飲食物などとして特に有効である。

【0011】本発明の第三は、テアニン及びカテキンからなる混合物を有効成分として含有する脳保護剤及び脳保護機能を備えた飲食物である。

【0012】従来技術の欄で説明したように、従来からテアニンにはNMDA型グルタミン酸受容体を遮蔽し、神経細胞死及びこれに伴う疾病や脳機能障害の予防及び治療する効果があることは知られていたが、本発明者は今回、テアニンをカテキンと共に有効成分として投与すると、それぞれを単独で投与した場合に比べ、神経細胞死に伴う疾病や脳機能障害の予防及び治療において顕著に優れた効果を発揮することを見出し、かかる知見に基づいて本発明を想到するに至ったものである。本発明の脳保護剤及び脳保護機能を備えた飲食物によれば、神経細胞死に伴う脳梗塞や脳出血などの脳卒中、血管性痴呆症（老人性痴呆症）などの疾病や脳機能障害などを有効に予防及び治療することができる。特に、長期間継続的摂取用として優れており、これら疾病や脳機能障害の予防を図る医薬品、医薬部外品、飲食物として特に有効である。テアニン及びカテキンは昔から日常的に摂取されている茶中の成分であるから安全性は確かであるし、長期間継続的に摂取することにより経口摂取であっても確実に効果を得ることができる。しかも、カテキンの活性酸素消去作用やテアニンの血圧上昇抑制作用によって、虚血性脳血管障害の主な原因である脳動脈硬化症を予防することができ、そもそもの神経細胞死の原因から軽減することができる。

【0013】また、上記のテアニン及びカテキンにビタミンC及びGABA（ γ -アミノ酪酸）を加えた混合物を脳保護剤或いは脳保護機能を備えた飲食物の有効成分とすることもできる。ビタミンC及びGABAはいずれも緑茶成分であり、ビタミンCについては動脈硬化予防作用が知られ、GABAについては血圧上昇抑制作用が知られているから、長期継続摂取用とすれば一層の脳保

護効果、特に予防効果を期待することができる。

【0014】

【発明の実施形態】（カイニン酸型グルタミン酸受容体遮蔽剤及びAMPA型グルタミン酸受容体遮蔽剤）本発明のカイニン酸型グルタミン酸受容体遮蔽剤及びAMPA型グルタミン酸受容体遮蔽剤はいずれも、テアニンを有効成分として配合して作成することができる。

【0015】本発明におけるテアニンとしては、L-グルタミン酸- γ -エチルアミド（L-テアニン）、L-グルタミン酸- γ -メチルアミド、D-グルタミン酸- γ -エチルアミド（D-テアニン）等のL又はD-グルタミン酸- γ -アルキルアミド、或いはこれらの混合物を用いることができる。中でも、L-テアニンは食品添加物として認められており好ましい。

【0016】このテアニンは、既に公知となっている各種方法によって入手することが可能であり、具体的には、植物又は微生物などの培養法により生成することも、茶（カメリア・シネンシス）から抽出することも、発酵或いは化学合成によって得ることもできる。工業的に入手するには、例えばL-グルタミン酸を加熱し、得られたL-ピロリドンカルボン酸を銅塩とし、これを無水エチルアミンと反応させて脱銅して得ることもできる。

【0017】テアニンは、単独で用いることも、その他の有効成分と混合して使用することもできる。単独で用いる場合には、例えばテアニンを精製品、粗精製品、或いは茶抽出エキス等の形状のまま精製水又は生理食塩水などに溶解してカイニン酸型グルタミン酸受容体遮蔽剤及びAMPA型グルタミン酸受容体遮蔽剤を調整することができる。その他の有効成分と混合する場合には、例えばカルジオクローム、シチコリン、塩酸インデロキサジン、イブジラスト、アデノシン三リン酸二ナトリウム、 γ -アミノ酪酸、酒石酸イフェンブプロジル、アミノベータヒドロキシ酪酸、チトクロームCなどのいずれか、或いはこれらの二種類以上をテアニン水溶液に添加し、周知の方法で調製して使用することができる。なお、このようにテアニン水溶液とする方法は一つの例であって、後述するように本発明の形態がこれらに限定されるものではない。

【0018】テアニンの摂取量は、約0.2～2000 mg/kg・日が好ましく、0.2～3000 mg/kg・日がより好ましいと考えられる。

【0019】（脳神経細胞保護・予防剤及び脳神経細胞保護飲食物）本発明の脳神経細胞保護・予防剤及び脳神経細胞保護飲食物は、テアニン及びカテキンからなる混合物を有効成分として配合して作成することができる。

【0020】本発明のテアニンは、上記カイニン酸型グルタミン酸受容体遮蔽剤及びAMPA型グルタミン酸受容体遮蔽剤と同様のテアニンを用いることができる。ただし、その入手方法は、カテキンと一緒に茶から抽出す

るようにしてもよいし、カテキンと別々に入手し、両者を混合するようにしてもよい。

【0021】本発明のカテキンは、(-)-エピカテキン(EGC)、(-)-エピガロカテキン(EGC)、(-)-エピカテキンガラート(EGCG)、(-)-エピガロカテキンガラート(EGCG)、さらにその異性体である(±)-カテキン(C)、(-)-ガロカテキン(GC)、(-)-カテキンガラート(CG)、(-)-ガロカテキンガラート(GCG)のいずれか、或いはこれらの2種類以上を組み合わせて混合してなるもので、茶から公知の抽出法で得ることができる。なお、ここでいう茶とは、ツバキ科に属する茶樹(*Camellia sinensis*)から得られる葉、茎、木部、根、実のいずれか、或いはこれらの2種類以上の混合物を意味し、紅茶、プアール茶等の発酵茶、ウーロン茶、包種茶等の半発酵茶、緑茶、釜煎り緑茶、ほうじ茶等の不発酵茶のいずれであってもよい、また、これらの2種類以上の混合物であってもよい。

【0022】本発明の脳神経細胞保護・予防剤及び脳神経細胞保護飲食物は、これらテアニン及びカテキンの混合物のみを有効成分とすることもできるが、これにビタミンCやGABA(γ-アミノ酪酸)などの有効な茶成分を加えて有効成分とすることもできる。更に、カルジオクローム、シチコリン、塩酸インデロキサジン、イブジラスト、アデノシン三リン酸二ナトリウム、酒石酸イフエンプロジル、アミノベータヒドロキシ酪酸、チトクロームCなどのいずれか、或いはこれらの二種類以上を添加して調製することもできる。

【0023】なお、テアニン及びカテキンからなる混合物の1日あたりの摂取量としては、5mg未満の摂取量では十分な効果が期待できないので、5mg以上、好ましくは10mg以上摂取できるように配合するのが好ましい。

【0024】上記本発明のカイニン酸型グルタミン酸受容体遮蔽剤、AMPA型グルタミン酸受容体遮蔽剤、及び脳神経細胞保護・予防剤はいずれも、医薬品としてのほか、医薬部外品、健康食品や健康飲料、食品添加剤、飼料、飼料用添加剤として様々に用いることができる。健康食品や健康飲料としては、例えば本発明の有効成分に乳成分、炭酸、賦形剤(造粒剤含む)、希釈剤、或いは更に甘味剤、フレーバー、小麦粉、でんぷん、糖、油脂類等の各種タンパク質、糖質原料やビタミン、ミネラルなどから選ばれた一種或いは二種以上を混合し、例えばスポーツ飲料、果実飲料、乳飲料、茶飲料、野菜ジュース、乳性飲料、アルコール飲料、ゼリー、ゼリー飲料、炭酸飲料、チューインガム、チョコレート、キャンディ、ビスケット、スナック、パン、乳製品、魚肉練り製品、畜肉製品、冷菓、乾燥食品、サプリメントなど様々な飲食物として提供することができる。

【0025】使用形態としては、凍結乾燥或いは噴霧乾燥等により乾燥させて乾燥粉末として提供することも、液剤、錠剤、散剤、顆粒、糖衣錠、カプセル、懸濁液、

乳剤、アンプル剤、注射剤等として提供することもできる。例えば、医薬部外品として調整し、これを瓶ドリンク飲料等の飲用形態、或いはタブレット、カプセル、顆粒等の摂取し易い形態として提供すれば、日常的に摂取することにより生体に対して十分な薬理効果をもたらすことができる。一例を挙げれば、本発明の有効成分を0.01~99重量%濃度で配合し、これに香味剤、甘味剤、保存料などを加え、100mlの褐色瓶容器に詰めて医薬品、健康飲食物、特定保健用飲食物、特殊栄養飲食物として製品化できるし、錠剤やカプセル状にして、1錠又は1カプセル当たり30~90重量%濃度で配合して医薬品、健康飲食物、特定保健用飲食物、特殊栄養飲食物として製品化することもできる。

【0026】なお、本発明における有効成分の含有量は、用途によっても異なるが、医薬品であれば、乾燥重量換算にして0.001~1重量%、特に0.01~0.5重量%配合することが好ましい。

【0027】(実験例1)カイニン酸型受容体に対するテアニンの作用を調べるために以下の実験を行った。

【0028】(実験方法)ウイスター系雄性ラット(6週齢、約200g、東京実験動物)の背中部に浸透圧ポンプ(Alza社製モデル2ML2、2ml/2週間)を埋め込み、注入針(KIT-3~5mm 28G)を側脳室に埋め込んだ。コントロールとして0.9%生理食塩水(大塚製薬)、サンプルとして500μM濃度L-テアニン(東京化成)を使用し、これらコントロール又はサンプルを1時間で5μl、1日で120μl(0.06 μmole/day/animal)脳室内に注入した。餌と水は自由に与えた。5日後の朝、カイニン酸を生理食塩水に溶解し、8mg/kgとなるように腹腔投与した。その翌日(ポンプ取り付け6日後)、29%ブドウ糖液をブドウ糖を3ml/匹腹腔投与し、餌と水は自由に与えた。カイニン酸投与後7日目(実験開始から12日後)に脳を摘出した。腹腔から血液を抜き、生理食塩水とホルマリンで環流した。脳を取り出してホルマリンにて1週間固定し、ボディアン染色でスライドを作成した。

【0029】(結果)コントロール群(生理食塩水+カイニン酸)では、興奮(立毛、震え、驚き、反応等)が見られたのに対し、テアニン+カイニン酸群では著しい変化を認めなかった。海馬領域の組織標本をボディアン染色したものについては、コントロール群では海馬CA3及びCA4領域の神経細胞死が認められたが、テアニンの脳室内投与群では海馬CA3及びCA4領域の神経細胞死を有意に抑制した。この結果から、テアニンがグルタミン酸受容体の中のカイニン酸型受容体に作用して細胞死を抑制していることが明らかになった。

【0030】(実験例2)カイニン酸型グルタミン酸受容体、AMPA型グルタミン酸受容体及びNMDA型グルタミン酸受容体に対するテアニンの作用について下記実験を行った。

【0031】(実験方法) グルタミン酸受容体のサブタイプであるカイニン酸型、AMPA型及びNMDA型受容体のそれぞれに対して、テアニン及びL-グルタミン酸のそれぞれについて1~3000 μ Mの濃度範囲で遮蔽試験を行い、遮蔽曲線を作成した。この遮蔽曲線よりIC

50(50%遮蔽濃度)を算出した。詳細な実験条件は、表1に示す通りである。

【0032】

【表1】

実験 No.	2-1	2-2	2-3 (比較例)
受容体サブタイプ	カイニン酸型	AMPA型	NMDA型
受容体の入手源	ウイスター系ラットの脳	ウイスター系ラットの大脳皮質	ウイスター系ラットの大脳皮質
放射性配位体	5 nM ^3H -カイニン酸	5 nM ^3H -AMPA	0.33 nM ^3H -MDL-105519
媒質	0.4% DMSO	0.4% DMSO	0.4% DMSO
培養期間/温度	60 分、4℃	90 分、4℃	30 分、4℃
培養緩衝液	50mM Tris-HCl (pH 7.4、25℃)	200mM KSCN、1 mM EDTA、600 μ g/ml バシトラシン含有 50mM Tris-HCl (pH 7.4、25℃)	50mM HEPES (pH 7.7、25℃)
非特異性配位体	1000 μ M L-グルタミン酸	1000 μ M L-グルタミン酸	1000 μ M MDL-105519
K_d	0.012 μ M	K_{d1} : 0.018 μ M K_{d2} : 0.99 μ M	6 nM
特異的結合	80%	90%	85%
定量法	放射性配位体結合法	放射性配位体結合法	放射性配位体結合法
有意基準	最大興奮促進又は遮蔽の50%以上	最大興奮促進又は遮蔽の50%以上	最大興奮促進又は遮蔽の50%以上

【0033】なお、IC50値は、米国MDL Information Systems社の「Data Analysis Toolbox」を用いて、非線形最小二乗回帰分析により決定した。遮蔽係数 K_i 値は、Cheng - Prusoff式(Cheng, Y., Prusoff, W. H., Biochem. Pharmacol. Vol.22, pp.3099 - 3108, 1973)を用いて、供試物質のIC50値、用いられた放射性配位体の濃度及び配位体の K_d 値より求めた。また、競合結合曲線の勾配を規定するHill係数 n_H は、前述の「Data Analysis Toolbox」を用いて計算した。(Hill係数が1.0と有意差のある場合は、結合の置換が単一結合サイトの場合の質量作用の法則に従わないことを示唆している。)

【0034】(結果) 実験結果を表2に示す。表2より、テアニンのグルタミン酸受容体の中のカイニン酸型及びAMPA型受容体に対する遮蔽作用が、NMDA型に対する作用よりも顕著であることが明らかになった。この結果より、テアニンは、グルタミン酸受容体の中のサブタイプであるNMDA型受容体に対する作用よりも、カイニン酸型及びAMPA型受容体に対する遮蔽作用によって神経細胞死を抑制していることが明らかになった。

【0035】

【表2】

実験 No.	2-1	2-2	2-3 (比較例)
受容体サブタイプ	カイニン酸型	AMPA型	NMDA型
非特異性配位体濃度	30 μ M	30 μ M	300 μ M
遮蔽率	52%	51%	53%
50%遮蔽濃度 IC ₅₀	41.5 \pm 7.62 μ M	24.6 \pm 0.864 μ M	347 \pm 47 μ M
遮蔽係数 K_i	29.3 \pm 5.38 μ M	19.2 \pm 0.676 μ M	329 \pm 44.6 μ M
Hill 係数 n_H	0.837 \pm 0.06	0.772 \pm 0.026	0.486 \pm 0.066

フロントページの続き

(72)発明者	野沢 歩	Fターム(参考)	4B018 MD18 MD60 ME14
	静岡県榛原郡相良町女神21番地	株式会社	4C086 AA01 AA02 BA08 MA02 MA04
	伊藤園内		MA52 NA14 ZA02 ZA15 ZC01
(72)発明者	海野 知紀		ZC41 ZC75
	静岡県榛原郡相良町女神21番地	株式会社	4C206 AA01 AA02 FA53 MA01 MA02
	伊藤園内		MA04 MA72 NA14 ZA02 ZA15
			ZC01 ZC41 ZC75